



(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 963 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 03948

(22) A bejelentés napja: 1992. 12. 11.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/806,989 1991. 12. 13. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 211/14

C 07 D 211/22

C 07 D 405/08

C 07 D 409/12

C 07 D 319/18

C 07 D 295/096

A 61 K 31/495

A 61 K 31/445

(40) A közzététel napja: 1995. 02. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 03. 29.

(72) Feltalálók:

Catt, John D., Southington, Connecticut (US)
Mattson, Ronald J., Meriden, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

Bristol-Myers Squibb Co., New York, New York
(US)

(74) Képviselő:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54) **Eljárás piperazinil- és piperidil-ciklohexanol-származékok, és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű, új piperazinil- és piperidil-ciklohexanol-származékok, gyógyszerészeti legelfogadható sóik és sztereoizomerjeik, valamint ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az (I) általános képletben

R₁ jelentése hidrogénatom,

R₂ jelentése halogénatom, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport, vagy R₁ és R₂ együtt egy (a) általános képletű hidat képeznek, amelyben n értéke 1, 2 vagy 3,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom, fenil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése nitrogénatom vagy –CH– csoport,

Ar jelentése 5 vagy 6 tagú heteroaromás csoport, amely heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, fenilcsoport, vagy (II) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, amelyben

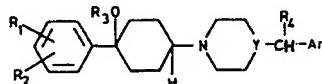
X_p jelentése hidrogén- vagy halogénatom, X_q jelentése halogénatom, trifluor-metil-, nitro-,

1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport, vagy

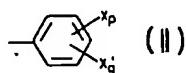
X_p és X_q együtt egy (a) általános képletű hidat képez,

amelyben n értéke 1, 2 vagy 3.

Az (I) általános képletű vegyületeknek szerotoninerg, elsősorban szorongást oldó és más pszichotróp hatásaiak vannak.



(I)



HU 215 963 B

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű, új piperazinil- és piperidil-ciklohexanol-származékok és gyógyszerészeti legelfogadható sóik, valamint sztereoizomerjeik, továbbá ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerek színtetikus előállítására.

Az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom,

R_2 jelentése halogénatom, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicskoport, vagy R_1 és R_2 együtt egy (a) általános képletű hidat képeznek, amelyben n értéke 1, 2 vagy 3,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, fenil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése nitrogénatom vagy $-\text{CH}-$ csoport,

Ar jelentése 5 vagy 6 tagú heteroaromás csoport, amely heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, fenilcsoport, vagy (II) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, amelyben

X_p jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

X_q jelentése halogénatom, trifluor-metil-, nitro-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicskoport, vagy

X_p és X_q együtt egy (a) általános képletű hidat képez;

amelyben n értéke 1, 2 vagy 3.

Az (I) általános képletű vegyületeknek szerotoninerg, elsősorban szorongást oldó és más pszichotróp hatásaiak vannak.

Az US 4,957,921 számú szabadalmi leírás ismerteti az (A) általános képletű piperazinil-ciklohexanol-származékokat – a képletben n értéke 0–4, Ar és Ar' aril- vagy heterociklusos csoport. Ezek a vegyületek dopaminerg hatásúak, és nemkívánatos mellékhatásokat idéznek elő, így Parkinson-kört vagy extrapiramidális mellékhatásokat, például merevkört (katalepsziát). A találmány szerint előállított vegyületek mentesek a dopaminerg hatásuktól, és az ezekkel kapcsolatos mozgási rendellenességektől.

Az US 4,975,445 számú szabadalmi leírás a (B) általános képletnek megfelelő piperazinil-ciklohexán-származékokat írja le; a képletben R_1 aril- vagy heterociklusos csoport, m értéke 0–2, és n értéke 0–4. Ezek a vegyületek aril-piperazin-származékok, míg a találmány szerint előállított vegyületek benzil- vagy heteroaril-metil-piperazin-származékok. Az ismert vegyületek szintén dopaminerg hatásúak.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészeti legelfogadható sói szervetlen vagy szerves savakkal, például kénsvával, foszforsávvval, sósávvval, hidrogénbromiddal, hidrogén-jodiddal, citromsavval, ecetsávvval, benzoéssavval, fumársávvval, fahéjsávvval, mandulásávvval, salétromsavval, nyálkasávvval, izetionsávvval, palmitinsávvval, heptánsávvval stb. alkotott sók lehetnek.

Az (I) általános képletben az alkoxicskoport előnyesen metoxi- vagy etoxicskoport, az alkilcsoport előnyesen metil- vagy etilcsoport, és az előnyös halogénatom fluoratom. Az (a) általános képletű csoport előnyesen

(b) vagy (c) képletű csoport. Az előnyösen 2-tienil-, 2-furil- vagy 2-pirrolilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeknek több előnyös csoportja van.

- 5 Az egyik ilyen előnyös vegyületcsoporthoz R_2 fluoratom, R_1 és R_3 hidrogénatom, és X hidrogénatom, fluor-, klór- vagy brómatom, vagy metoxicskoport.
- Az előnyös vegyületek egy másik csoportját azok a vegyületek képezik, amelyekben R_2 fluoratom, R_1 és R_3 hidrogénatom, és X_p és X_q fluoratom.
- Egy következő előnyös csoportja a vegyületeknek az, amelyben R_1 és R_2 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ hidat képeznek, és az X_p és X_q csoportok közül legalább az egyik fluoratom vagy metoxicskoport.
- 10 Előnyös csoportot képeznek még azok a vegyületek, amelyek képletében R_1 és R_2 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ hidat képeznek, $R_3=\text{C}_1$ és X_p és X_q fluoratom.
- Két igen előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyek képletében:
- 20 a) R_1 és R_2 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ hidat képeznek, és X_q fluoratom vagy metoxicskoport; vagy
- b) R_1 és R_2 fluoratom vagy trifluor-metil-csoport, és az X_p és X_q csoportok közül legalább az egyik fluoratom.
- 25 Előnyös (I) általános képletű vegyületek például a következők:
- Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol;
- Z-1-(4-metoxi-fenil)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol;
- 30 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- Z-1-(4-metoxi-fenil)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- 35 Z-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-ciklohexil]-4-benzil-piperazin;
- Z-1-(1,4-benzodioxan-6-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- E-1-(1,4-benzodioxan-6-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- 40 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-fluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- 45 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-fluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-metil-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-nitro-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- 50 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-klor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(2-tienil-metil)-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- 55 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-diklór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,3-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
- 60

Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[3,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-jód-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[(1,3-benzodioxo-4-il)-metil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-[(4-trifluor-metil)-fenil]-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-[(4-trifluor-metil)-fenil]-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-fluor-5-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[2-fluor-5-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(1,4-benzodioxán-6-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;
 Z-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-3-metoxi-benzil-piperidin;
 Z-1-[4-(1,4-benzodioxan-6-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperidin-fumarát;
 Z-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[2,5-difluor-benzil]-piperidin-fumarát;
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol;
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;
 Z-1-(4-fluor-fenil)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol;
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-bróm-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(difenil-metil)-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(1-fenil-etil)-1-piperazinil]-ciklohexanol;
 Z-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperazin;
 Z-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperazin; és hasonlók.

A dózist és a dózis beadásának módját ugyan minden esetben pontosan be kell állítani, a hivatalos megítélezésre támaszkodva, tekintetbe véve a beteg korát, tömegét és állapotát, a beadás módját és a betegség jellegét, valamint súlyosságát, de a napi dózis általában körülbelül 0,01–10 mg/kg, előnyösen 0,1–2 mg/kg parenterálisan beadva, és körülbelül 1–50 mg/kg orálisan beadva. Bizonyos esetekben kielégítő terápiás hatás érhető el kisebb dózisokkal is, miközben más esetekben nagyobb dózisokra van szükség. A rendszeres beadás vonatkozik az orális, rektális, orron át, bőrön át történő és a parenterális (intramuszkuláris, intravénás és szubku-

tán) beadási módokra. Általában azt tapasztaljuk, hogy ha a vegyületet orálisan adjuk be, akkor nagyobb mennyiségű hatóanyagra van szükség azonos hatás eléréséhez, mint parenterális beadás esetében. A klinikai gyakorlatnak megfelelően a találmány szerinti vegyületeket előnyösen olyan koncentrációsinten adjuk be, ami hatásos szorongásoldást eredményez, káros és kellemetlen mellékhatások nélkül.

A találmány szerinti vegyületeket szorongást oldó célokra beadhatjuk mint egyedi gyógyszereket, vagy más gyógyszerekkel keverve. A vegyületeket gyógyászati célokra általában gyógyszerkészítmények alakjában adjuk be. Ezek a készítmények tartalmazzák egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészeti leg elfogadható sója szorongást oldó mennyiségét, és egy gyógyszerészeti leg elfogadható hordozót. Előnyösek azok a gyógyszerkészítmények, amelyek egy egységdózisban körülbelül 1–500 mg hatóanyagot tartalmaznak, és amelyeket hagyományos módon mint tablettakat, pasztillákat, kapszulákat, porokat, vizes vagy olajos szuszpenziókat, szirupokat, elixíreket és vizes oldatokat állítunk elő.

A találmány szerinti vegyületek a fenti dózisokban használhatók migrén profilaktikus kezelésére (vagyis migrénes fejfájás megelőzésére) is. Az alkalmazott gyógyszerkészítmény jellege természetesen függ a beadás kívánt módjától. Az orális készítmények lehetnek például tabletta vagy kapszulák formájában, és tartalmazhatnak szokásos kötőanyagokat, például keményítőt és nedvesítőszereket, például nátrium-lauril-szulfátot. Az (I) általános képletű vegyületeknek a szokásos gyógyszerészeti vívőanyagokkal készített oldatait vagy szuszpenzióit használjuk parenterális készítményekhez, így intravénás injekcióhoz alkalmas vizes oldatokhoz, vagy intramuszkuláris injekcióhoz használható olajos szuszpenziókhoz.

Az (I) általános képletű vegyületeket a következő eljárásokkal állítjuk elő.

1) eljárás – a (IIa) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása

(1. és 2. példa)

Az 1) eljárást az (A) reakcióvázlat szemlélteti. E szerint a (IIa) köztitermékekkel állítjuk elő, úgy, hogy ciklohexán-1,4-dion-monoetylén-ketált 4-aryl-metil-piperidinnel vagy 1-aryl-metil-piperazinnal reagáltatunk reduktív alkilezőkörülmenyek között, így titán-izopropoxid/NaBH₄, nátrium-ciano-ból-hidrid, nátrium-triacetoxy-ból-hidrid és hasonlók jelenlétében. Az így kapott ketálokat savas körülmenyek között, így aceton/sósav, tetrahidrofurán/sósav, aceton/kénsav, tetrahidrofuran/kénsav, dioxán/sósav és hasonlók jelenlétében hasítjuk. A szakemberek által ismert más módszerek is használhatók.

2) eljárás – a (IIb) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása

(3., 4. és 7–10. példa)

A 2) eljárást a (B) reakcióvázlat szemlélteti.

Amint az a reakcióvázlatról látható, a (IIb) köztitermékekkel állítjuk elő. Ciklohexán-1,4-dion-monoetylén-ketált fémorganikus reagensekkel, így Grignard-reagensekkel vagy aril-litium-reagensekkel reagáltatva, a

(IIIb) 4-aryl-4-hidroxi-ciklohexanon-ketálokat kapjuk. Ezeket a reakciókat általában oldószerben, így tetrahidrofuránban, dietil-éterben, dimetoxi-etánban, di-oxánban, etilénglikol-dimetil-éterben és hasonlókban, -80 és 30 °C közötti hőmérsékleten végezzük. A ketálokat savas katalízissel hasítva kapjuk a (IIb) általános képletű 4-aryl-4-hidroxi-ciklohexanonokat. A hidrolízishez megfelelő savak – korlátozó jelleg nélkül – a sósav, kénsav, foszforsav, *para*-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, benzoésav és hasonlók.

3) eljárás – a (IId) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása

(5. és 6. példa)

A 3) eljárást a (C) reakcióvázlat szemlélteti. E szerint a Z-1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolokat állítjuk elő. A 2) eljárás szerint előállított (IIb) általános képletű 4-aryl-4-hidroxi-ciklohexanonokat reduktív úton kapcsoljuk monovédett piperazinnal, így benzil-oxi-karbonil-piperazinnal, az 1) eljárásban ismertetett szokásos körülmények között, s így kapjuk a védett Z-1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolat. A piperazinhoz megfelelő más védőcsoportok – korlátozás nélkül – a metil-karbamát-, etil-karbamát-, *terc*-butil-karbamát-, acetil-, formil-, propionil-, metánszulfonil-, *p*-toluolszulfonil-, benzil-, megfelelően szubsztituált benzilszöport és hasonlók. Az 1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolokat általában mint a diasztereomerek keverékét kapjuk, amely a szakember által ismert módszerekkel szétválasztható. Ezek a módszerek – korlátozó jelleg nélkül – az átkristályosítás vagy kromatográfiás szétválasztás, a szokásos abszorbenseket, így kovasavgélt, alumínium-oxidot és hasonlókat használva. A védett Z-1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolok védőcsoportjait a szakember által ismert, szokásos eljárásokkal eltávolítjuk. Ezek az eljárások – korlátozó jelleg nélkül – a katalitikus redukció, oldatban végzett fémes redukció, kémiai redukció, bázisos hidrolízis, savas hidrolízis, savas hasítás, kémiai eltávolítás és hasonlók.

4) eljárás – a (IV) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása (Y jelentése –CH– csoport)

(11–13. példa)

A 4) eljárást a (D) reakcióvázlat szemlélteti. E szerint szubsztituált aril-metil-piperidinet mutatjuk elő. Piridin-4-aldehidet vagy 4-ciano-piridint reagáltatunk megfelelő fémorganikus reagensekkel, így Grignard-reagensekkel, aril-litium-reagensekkel és hasonlókkal, így a (D) reakcióvázlaton látható alkohol és keton köztitermékeket kapjuk. Ezeket a fémorganikus reakciókat általában a 2) eljárásban leírtak szerint végezzük el. Az alkohol vagy keton köztitermékeket a szubsztituált aril-metil-piridiinné redukáljuk a szakember által ismert körülmények között. Ezekhez a katalitikus redukcióhoz katalizátorokat, például palládium/szén katalizátort és hasonlókat használunk, valamint hidrogénforrásokat, így hidrogéngázt, ammónium-formiátot vagy hidrazint, és hasonlókat. A piridin további redukciója, amit általában savas körülmények között végezzük, katalizátor, így platina-oxid és hasonlók alkalmazásával, adja a szükséges szubsztituált aril-metil-piperidineket.

5) eljárás – a (IV) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása (Y jelentése nitrogénatom)

(14. példa)

Az 5) eljárást az (E) reakcióvázlat szemlélteti.

- 5) A reakcióvázlaton a szubsztituált aril-metil-piperazinok előállítása van feltüntetve. Egy megfelelően szubsztituált aril-aldehidet reduktív úton kapcsolunk piperazin-nal vagy mono-védett piperazinnal, így benzil-oxi-karbonil-piperazinnal, a 3) eljárásban ismertetett szokásos körülmények között, így kapjuk a szubsztituált aril-metil-piperazinokat. Más megfelelő védőcsoportokat a piperazinhoz a 3) eljárásban ismertetünk. A védett aril-metil-piperazinok védőcsoportjait a 3) eljárásban leírt szokásos módszerekkel távolítjuk el. A piperazinok alkilezésére megfelelően szubsztituált aril-metil-halogenideket is használhatunk; a c) eljárásban részletesebben ismertetett standard körülmények között.

a) eljárás

(15–18. és 20. példa)

- 20) Az a) eljárást az (F) reakcióvázlat szemlélteti. A reakcióvázlaton a szükséges (Ia) általános képletű 1-aryl-4-(4-aryl-metil-1-piperidil)-ciklohexanolok és 1-aryl-4-(4-aryl-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolok előállítása látható, fémorganikus reagenseknek, így aril-Grignard-reagenseknek aril-litium-reagenseknek vagy hasonlóknak a 4-(4-aryl-metil-1-piperidil)-ciklohexanonokhoz vagy a 4-(4-aryl-metil-1-piperazinil)-ciklohexanonokhoz való hozzáadásával. A reakciót inert oldószerben, így tetrahidrofuránban, dietil-éterben, dimetoxi-etánban, dietilénglikol-dimetil-éterben és hasonlókban végezzük, -100 és 25 °C közötti hőmérsékleten. A szükséges vegyületeket általában diasztereomer keverékek alakjában kapjuk, amelyek a c) eljárás szerint szétválaszthatók.

35

b) eljárás

(19. példa)

- A b) eljárást a (G) reakcióvázlat szemlélteti, amelyen az 1-(4-aryl-4-alkoxi-1-ciklohexil)-4-(aryl-metil)-piperidinek és 1-(4-aryl-4-alkoxi-1-ciklohexil)-4-(aryl-metil)-piperazinok előállítását mutatjuk be. A reakcióvázlat szerint a (IIE) általános képletű 1-aryl-4-(4-aryl-metil-1-piperidil)-ciklohexanolokat és az 1-aryl-4-(4-aryl-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolokat reagáltatjuk egy alkilezősszerrel és egy megfelelő bázissal, megfelelő oldószerben, így tetrahidrofuránban, dietil-éterben, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban, dioxánban, dimetoxi-etánban, etilénglikol-dimetil-éterben vagy hasonlókban, így kapjuk az előállítani kívánt (Ib) általános képletű vegyületeket. A reakcióhoz megfelelő bázisok – korlátozó jelleg nélkül – a nátrium-hidrid, kálium-hidrid, kalcium-hidrid, litium-hidrid, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kalcium-hidroxid, butil-litium, metil-litium, fenil-litium és hasonlók. 55) A használható alkilezőszerek – korlátozó jelleg nélkül – a metil-jodid, etil-jodid, dimetil-szulfát, dietil-szulfát, propil-jodid, propil-bromid, metil-trifluor-metánszulfonát, etil-trifluor-metánszulfonát, metil-trifluor-acetát, etil-trifluor-acetát és hasonlók. A szakember által is 60) mert más módszerek is használhatók.

c) eljárás

(21–27. példa)

A c) eljárást a (H) reakcióvázlat szemlélteti, amelyen az (Ia) általános képletű 1-aryl-4-(4-aryl-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolok ($Y=\text{nitrogénatom}$) előállítását mutatjuk be a (IId) általános képletű 1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolokból. Az 1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolok a szakember által ismert standard körülmenyek között alkilezhetők, így aril-metil-halogenideket, aril-metil-*para*-toluolsulfonátokat, aril-metilmétaiszulfonátokat és hasonlókat használva, bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, inert oldószerben, így acetonitrilben, tetrahidrofuránban, dimetoxi-etánban, dioxánban, acetonban, diklór-etánban, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban és hasonlókban. Bázisként használhatunk nátrium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, triethyl-amint, tripropil-amint, tributyl-amint, piridint és hasonlókat is. A (IId) általános képletű 1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolokat alávethetjük reduktív alkilezésnek is aril-aldehidekkel, nátrium-ciano-bór-hidridet, nátrium-triacetoxi-bór-hidridet, litium-bór-hidridet, nátrium-bór-hidridet, nátrium-bór-hidrid/titán-izopropoxidot vagy hasonló redukálószereket használva, így kapjuk az (Ia) általános képletű 1-aryl-4-(4-aryl-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolokat. Az 1-aryl-4-[4-(1-aryl-1-alkil)-piperazinil]-ciklohexanolok előállításához az aril-aldehidek helyett aril-ketonokat használhatunk.

Az (Ia) általános képletű 1-aryl-4-(4-aryl-metil-1-piperazinil)-ciklohexanolokat úgy is előállíthatjuk a (IId) általános képletű 1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolkból, hogy először egy aril-karboxamidot állítunk elő, és ezt redukáljuk, így kapjuk az (Ia) általános képletű vegyületeket. Az amidokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy aril-halogenidet 1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolallal reagáltatunk megfelelő bázis, így triethylamin, tripropil-amin, tributyl-amin, piridin, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy hasonlók jelenlétében. A reakcióhoz megfelelő oldószer a tetrahidrofurán, dimetoxi-etán, benzol, toluol, xilol, acetonitril, aceton, dioxán, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid és hasonlók. A reakciót tipikusan 30–120 °C hőmérsékleten végezzük. Az aril-karboxamidot előállíthatjuk úgy is, hogy egy aril-karbonsavat kondenzálósszerrel, így karbonil-diimidazollal, majd egy (IId) általános képletű 1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolallal reagáltatunk. Az aril-karboxamidot még úgy is előállíthatjuk, hogy egy 1-aryl-4-piperazinil-ciklohexanolt egy aril-karbonsav-észterrel reagáltatunk megfelelő óldószerben, így acetonitrilben, acetonban, dioxánban, tetrahidrofuránban, dimetoxi-etánban, benzolban, toluolban, xilolban, diklór-etánban, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban és hasonlókban, 25–150 °C hőmérsékleten. A köztiterméket aril-karboxamidot például litium-alumínium-hidrid-, diizobutil-alumínium-hidrid-, díborán-, nátrium-bisz(2-metoxietoxi)-alumínium-hidrid-reagensikkal vagy hasonlókkal redukálhatjuk, megfelelő oldószerben, így tetrahid-

rofuranban, dimetoxi-etánban, dietil-éterben, dioxánban, benzolban, toluolban, xilolban, dietilénglikoldimetil-éterben és hasonlókban. A redukciót 0–120 °C hőmérsékleten végezhetjük. Az amidok előállítására és

5 redukálására a szakember által ismert más módszerek is használhatók.

d) eljárás

A d) eljárást szerint (Ia) általános képletű vegyületeket állítunk elő (IId) és (IV) általános képletű vegyületek reduktiv körülmenyek között végzett reagáltatásaval. A reakció részleteit a 38–49. példa szemlélteti.

A találmány tárgyat képező vegyületek előállítási eljárásai és biológiai hatásai az alábbi példákban könnyebben megérthetők. A példák a találmányt illusztrálják, de nem korlátozzák. A példákban az olvadáspontokat korrekció nélkül adjuk meg. Amennyiben másképpen nem jelezzük, valamennyi megadott százalék tömeg%, a kézítmény teljes tömegére számítva.

A. *A (II) és (IV) általános képletű köztitermék-vegyületek előállítása*

A fentiekben használt szintetikus köztitermékek előállítási eljárásaira adunk példákat a következőkben. A legtöbb kiindulási anyag és bizonyos köztitermékek a kereskedelemben kaphatók, vagy a szintézisükre szolgáló eljárások a kémiai szakirodalomban könnyen megtalálhatók, amelyeket a szerves kémiai szintézisekben jártas szakember teljes mértékben hasznosíthat.

*1. példa*30 *4-[4-(Benzil)-1-piperidil]-ciklohexanon*
(IIa; $Y=\text{CH}$)

8,76 g (50 mmol) 4-benzil-piperidin és 7,31 g (50 mmol) 1,4-diklohexán-dion-monoetilén-ketál keveréhez 16,5 ml titán(IV)-izopropoxidot adunk, és a keveréket enyhén melegítjük. A reakciókeveréket 18 órán át keverjük, majd a sárga olajat 100 ml etanollal hígítjuk és 2 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. A reakcióegyet 4 órán át keverjük, majd 10 ml vizet adunk hozzá, így a titán(IV)-oxid kiválik. A keveréket megszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így 15,87 g (100%) nyers ketál köztitermetet kapunk mint sárgásbarna, szilárd anyagot. Ezt a köztitermetet 75 ml tetrahidrofurán és 75 ml 50%-os kénsav keverékében 20 órán át keverjük. A savat 50%-os nátrium-hidroxiddal és nátrium-karbonáttal jeges fürdőben hűtve semlegesítjük. A ketonterméket éterrel extraháljuk, és az extraktumot vákuumban bepároljuk. Az így kapott sárga olajat golyós hűtővel desztilláljuk, így színtelen olajat kapunk, ami állandóságban megszilárdul. A termék 50 8,30 g (61,3%) keton, színtelen kristályok alakjában.

*2. példa*4-[4-(Benzil)-1-piperazinil]-ciklohexanon
(IIa; $Y=\text{N}$)

55 35,2 g (200 mmol) 1-benzil-piperazin és 31,2 g (200 mmol) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketál keveréhez 74 ml titán(IV)-izopropoxidot adunk, és az elegyet keverjük, amíg az IR-spektrumban ketonabszorpciót már nem észlelünk. A sárga olajat 200 ml etanollal hígítjuk, és 7,6 g (200 mmol) nátrium-bór-

hidridet adunk hozzá. Az elegyet 16 órán át keverjük és 37 ml vizet adunk hozzá, ekkor a titán(IV)-oxid kiválik. A keveréket megszűrjük, és a szűrletet vákuumban koncentráljuk. A maradékot éterben feloldjuk, és az oldatot 1 n sósavval mossuk. A savas mosófolyadékot kálium-karbonáttal meglúgosítjuk, és a lúgos keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes kálium-karbonáton száritjuk és vákuumban bepároljuk, így 56,5 g ketálterméket kapunk, amit 300 ml tetrahidrofurán és 300 ml 50%-os kénsav keverékében 2 órán át keverünk. Az oldatot 500 ml vízzel hígítjuk, és kálium-karbonáttal elővigyázatosan meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, és az extraktumot vízmentes nátrium-szulfáton száritjuk. Az extraktumot vákuumban bepároljuk, a maradékot izopropil-éterből átkristályosítjuk, így 41 g (71%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 83–85 °C.

3. példa

8-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán-8-ol
(IIIb)

31,2 g (0,2 mol) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilénketál 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát –60 °C-on 7,2 g (0,3 mol) fémmagnéziumból és 60,3 g (0,3 mol) 5-bróm-1,3-benzodioxolból készített Grignard-reagens oldathoz adjuk. A keveréket hagyjuk 25 °C-ra melegedni, majd a reakciót telített ammónium-kloriddal leállítjuk, és az elegyet éterrel extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton száritjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot izopropil-éterből kristályosítjuk, így 47,5 g (85%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 103–104 °C.

4. példa

4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanon
(IIb)

5 g (18 mmol) 8-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán-8-ol (IIIb) 75 ml acetonnal készített oldatát, 1 ml 12n sósavat és 50 ml vizet 2 órán át keverünk. A keveréket még 50 ml vízzel hígítjuk, és a szilárd terméket kiszűrjük, a kitermelés 4,0 g (95%), olvadáspontja 166–168 °C.

5. példa

Benzil-Z-4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexil]-1-piperazin-karboxilát
(IIC)

5,65 g (25,7 mmol) benzil-1-piperazin-karboxilát, 17 ml (50 mmol) titán(IV)-izopropoxid és 6,0 g (25,7 mmol) 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanon keveréket 18 órán át keverjük. Ezután a reakciókeveréket 50 ml etanolban feloldjuk, és 1,0 g (25,7 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. Az elegyet 16 órán át keverjük, majd 6 ml 15%-os nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A keveréket megszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 1 n sósavval meg-savanyítjuk. Így szilárd terméket kapunk, amit kiszűrünk, és vízben szuszpendálunk. A szuszpenziót nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton száritjuk,

és vákuumban bepároljuk. A maradékot izopropil-éterből kristályosítva 2,4 g (22%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 122–124 °C.

Elemi összetétel a $C_{23}H_{30}N_2O_5 \times 0,5 H_2O$ képlete:

5 számított: C 67,10, H 6,99, N 6,26%,
talált: C 67,18, H 6,8, N 6,26%.

6. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanol

(IID)

10 0,44 g (1 mmol) benzil-Z-4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexil]-1-piperazin-karboxilát és 0,1 g 10%-os palládium/szén keverékét 1 órán át hidrogénez-zük. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot izopropil-acetából kristályosítva 0,30 g (93,5%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 198–199 °C.

Elemi összetétel a $C_{17}H_{24}N_2O_3$ képlete:

20 számított: C 65,16 H 8,05 N 8,94%,
talált: 65,27 7,69 8,83%.

7. példa

8-(4-Fluor-fenil)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán-8-ol

25 Ezt a vegyületet 6,24 g (40 mmol) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketálból és 60 mmol 4-fluor-fenil-magnézium-bromidból a 3. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket hexából kristályosítjuk, így 8,9 g (88%) terméket kapunk.

30

8. példa

8-[4-(Trifluor-metil)-fenil]-1,4-dioxa-spiro[4,5]-dekán-8-ol

Ezt a vegyületet 10,9 g (70 mmol) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketálból és 25,0 g (110 mmol) 4-bróm-benzo-trifluoridból és 2,7 g (110 mmol) magnéziumból készített Grignard-reagensból a 3. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket petroléterből kristályosítva 20 g (94,8%) terméket kapunk.

40 Elemi összetétel a $C_{15}H_{17}F_3O_3$ képlete:

számított: C 59,60 H 5,67%,
talált: 59,77 5,62%.

9. példa

4-(4-Fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanon

Ezt a vegyületet 2,5 g (10 mmol) 8-(4-fluor-fenil)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán-8-ol-ból a 4. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-éterből kristályosítjuk, így 2,0 g (95%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 118–119 °C.

50 Elemi összetétel a $C_{12}H_{13}FO_2$ képlete:

számított: C 69,22 H 6,30%,
talált: 69,32 6,34%.

55 10. példa

4-[4-(Trifluor-metil)-fenil]-4-hidroxi-ciklohexanon

Ezt a vegyületet 10 g (33 mmol) 8-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1,4-dioxa-spiro/dekán-8-ol-ból a 4. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-éterből kristályosítjuk, így 7,5 g (90,4%) terméket kapunk.

Elemi összetétel a $C_{13}H_{13}F_3O_2$ képlete: számított: C 60,47 H 5,71%, talált: 60,63 4,99%.

11. példa

4-(3-Metoxi-benzil)-piperidin (IV általános képlet)

1. művelet

4-ciano-piridin tetrahidrofuráros oldatát Grignard-reagenshez adjuk, amit 37,4 g (200 mmol) 3-bróm-anizolból és 4,8 g (200 mmol) magnéziumból készítünk 400 ml tetrahidrofuránban, -78 °C-on. Az oldatot hagyjuk 25 °C-ra melegedni, majd ammónium-kloriddal leállítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel és 3n sósavval mossuk, a savas mosófolyadékot 2 órán át keverjük, majd nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, és az éteres oldatot vákuumban bepároljuk. A nyerterméket kovasavgélén kromatográfáljuk, etil-acetát/hexán 20:1 arányú keverékkel eluálva. Így 16,9 g (51,5%) 4-(2,5-difluorbenzil)-piridint kapunk.

2. művelet

27 g (127 mmol) 4-(3-metoxi-benzil)-piridin és 7 g 10%-os palládium/szén keverékéhez 250 ml ecetsavban 25 g ammónium-formiátot adunk. A keveréket visszafolytató hűtővel 0,5 órán át melegítjük. Ezután a keveréket lehűtjük, és azonos térfogatú metilén-dikloriddal hígítjuk. A katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben feloldjuk és nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, majd a keveréket éterrel extraháljuk. Az extraktumokat száritjuk és vákuumban bepároljuk, így 25 g (98,8%) nyers 4-(3-metoxi-benzil)-piridint kapunk, amit tisztítás nélkül használunk a következő műveletben.

3. művelet

25 g (126 mmol) 4-(3-metoxi-benzil)-piridin és 2,4 g platina(IV)-oxid keverékét 250 ml ecetsavban 2 órán át hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben feloldjuk, és az oldatot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, és az extraktumokat száritjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vákuumban desztillálva 22,6 g (87,6%) 4-(3-metoxi-benzil)-piridint kapunk olaj alakjában. A termék egy mintáját készítjük el éterben, olvadáspontja 146–147 °C.

Elemi összetétel a $C_{13}H_{19}NO \times HCl$ képletre:

számított: C 64,59 H 8,34 N 5,80%, talált: 64,38 8,34 5,66%.

12. példa

4-(2,5-Difluor-benzil)-piperidin (IV általános képlet)

1. művelet

23,3 ml (155 mmol) pentametil-dietilén-triamin 250 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához -70 °C-on 70 ml butil-litium-oldatot (2,22 M oldat, 155 mmol) adunk. Az oldatot 5 percig keverjük, majd -70 °C-on tetrahidrofuránban 17,7 g (155 mmol) 1,4-difluor-benzolt adunk hozzá. Az oldatot 2 órán át keverjük, ez alatt az idő alatt -75 °C-ra lehűtjük, és ezen a hőmérsékleten 15,6 g (150 mmol) 4-ciano-piridint adunk hozzá tetrahidrofuránban. A reakciókeveréket lassan hagyjuk

25 °C-ra melegedni, majd a reakciót ammónium-kloriddal leállítjuk. A keveréket éterrel hígítjuk, és a szerves fázist elkülönítjük. A szerves fázist vízzel és 3n sósavval mossuk, a savas mosófolyadékot 2 órán át keverjük, majd nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, és az éteres oldatot vákuumban bepároljuk. A nyerterméket kovasavgélén

5 kromatográfáljuk, etil-acetát/hexán 20:1 arányú keverékkel eluálva. Így 16,9 g (51,5%) 4-(2,5-difluorbenzil)-piridint kapunk.

2. művelet

7,3 g (33,3 mmol) 4-(2,5-difluor-benzil)-piridin és 10%-os palládium/szén keverékét 50 ml trifluor-ecetsavban 24 órán át hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük,

15 és az oldatot vákuumban koncentráljuk. A maradékot vízben feloldjuk és nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, és az éteres extraktumokat vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyers 4-(2,5-difluor-benzil)-piridint tisztítás nélkül

20 használjuk a következő művelethez.

3. művelet

A 2. műveletből származó 4-(2,5-difluor-benzil)-piridin és platina(IV)-oxid (0,5 g) keverékét 100 ml ecetsavban 3 órán át hidrogénezzük. Ezután a katalizátort

25 kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben feloldjuk, és az oldatot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos oldatot éterrel extraháljuk, és az éteres extraktumokat vákuumban bepároljuk. A nyers olajat vákuumban desztilláljuk, így

30 5,1 g (72,9%) terméket kapunk, amelynek forráspontja 110 °C. A termék egy hidroklorid mintáját készítjük el éterben, olvadáspontja 146–147 °C.

Elemi összetétel a $C_{12}H_{15}F_2N \times HCl$ képletre:

számított: C 58,19 H 6,52 N 5,66%, talált: 58,14 6,56 5,59%.

13. példa

4-(2-Fluor-5-metoxi-benzil)-piperidin (IV általános képlet)

1. művelet

15 ml pentametil-dietilén-triamin és 12,61 g (0,1 mol) 4-fluor-anizol 150 ml tetrahidrofuránnal készítet oldatához -70 °C-on lassan 47,5 ml 2,22M butil-litium-oldatot (105,6 mmol) adunk. Az oldatot 2 órán át

45 -75 °C-on keverjük, és ezen a hőmérsékleten tetrahidrofuránban oldott 9,55 ml (0,1 mol) piridin-4-aldehidet adunk hozzá. A reakciókeveréket lassan hagyjuk 25 °C-ra melegedni, majd a reakciót ammónium-klorid-oldattal leállítjuk. A keveréket etil-acetáttal

50 hígítjuk, a szerves fázist elkülönítjük, és vizzel és 3n sósavval mossuk. A savas mosófolyadékot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot vákuumban bepároljuk, a nyerterméket 80%-os etanolból átkristályosítjuk, így kapjuk a (2-fluor-5-

55 metoxi-fenil)-4-piridil-metanol mint fehér port, a kitermelés 12,22 g + 3,12 g a második kitermelésből, összesen 65,8%.

2. művelet

(2-fluor-5-metoxi-fenil)-4-piridil-metanol és 10%-os palládium/szén keverékét trifluor-ecetsavban a 12.

példa 2. műveletében leírtak szerint hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepéroljuk. A maradékot vízben feloldjuk, és nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, és az éteres extraktumokat vákuumban bepéroljuk. A nyers 4-(2-fluor-5-metoxi-benzil)-piridint tisztítás nélkül használjuk a következő műveletben.

3. művelet

7,7 g (35,5 mmol) 4-(2-fluor-5-metoxi-benzil)-piridin és 0,7 g platina(IV)-oxid keverékét 75 ml ecetsavban 3 órán át hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és az ecetsavat vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízben oldjuk, és az oldatot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos keveréket éterrel extraháljuk, az extraktumokat szárítjuk, és vákuumban koncentráljuk. A maradékot vákuumban desztillálva 6 g (75,9%) terméket kapunk.

14. példa

4-(2-Fluor-5-metoxi-benzil)-piperazin (IV általános képlet)

5,0 g (33 mmol) 2-formil-4-metoxi-fluor-benzol [J. Organic Chem. 53 (14), 3145 (1988)], 25,88 g (0,3 mol) piperazin és 3,08 g (50 mmol) nátrium-cianobőr-hidrid 400 ml etanoljal készített oldatát 18 órán át visszafolytatott hűtő alkalmazásával melegítjük. Ezután az etanolit vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízben feloldjuk. A nyerterméket a vizes keverékből metilén-dikloriddal extraháljuk. A metilén-dikloridos extraktumokat vákuumban bepéroljuk, és a maradékot 1n sósavban feloldjuk. A savas oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk, és az extraktumot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos vizes oldatból a terméket metilén-dikloriddal extraháljuk. A metilén-dikloridos extraktumokat vákuumban koncentráljuk, így halványsárga olaj alakjában kapjuk a terméket, a kitermelés 3,63 g (50%).

B. Az (I) általános képletű vegyületek előállítása

15. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol

2,5 g (9,23 mmol) 4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanon 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát 0,50 g (20,5 mmol) fémmagnéziumból és 2,84 g (14,1 mmol) 5-bróm-1,3-benzodioxolból 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban készített Grignard-reagenshez adjuk. A reakcióleget 1 órán át keverjük, majd a reakciót telített ammónium-kloriddal leállítjuk, és az elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat sóoldattal szárítjuk, és vákuumban bepéroljuk. A nyerterméket 20% etil-acetátot tartalmazó ciklohexánból kétszer átkristályosítjuk, és vákuumban szárítjuk. Fehér pelyhes kristályok alakjában 1,25 g (34,5%) terméket kapunk, olvadáspontja 187–190,5 °C.

Elemi összetétel a C₂₅H₃₁NO₃ képletre:
számított: C 76,30 H 7,94 N 3,56%,
talált: 76,30 8,11 3,76%.

16. példa

Z-1-(4-Metoxi-fenil)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol

A vegyületet Grignard-reakcióval 10 mmol 4-metoxi-fenil-magnézium-bromidból és 5,9 mmol 4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanonból a fentiekhez hasonlóan állítjuk elő. A nyerterméket 10% etil-acetátot tartalmazó ciklohexánból kétszer átkristályosítjuk, így fehér kristályos lemezeket kapunk. A kitermelés 0,50 g (22%), az olvadáspont 177–179 °C.
Elemi összetétel a C₂₅H₃₁NO₂ képletre:
számított: C 79,11 H 8,77 N 3,69%,
talált: 79,41 8,82 3,64%.

17. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Grignard-reakcióval állítjuk elő 1,3-benzodioxol-5-il-magnézium-bromidból és 4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanonból a fentiekhez hasonló módon. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így 22%-os kitermeléssel kapjuk a terméket, amelynek olvadáspontja: 167–168 °C.
Elemi összetétel a C₂₄H₃₀N₂O₃ képletre:
számított: C 73,07 H 7,67 N 7,11%,
talált: 73,05 7,67 7,09%.

18. példa

Z-1-(4-Metoxi-fenil)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Grignard-reakcióval állítjuk elő 4-metoxi-fenil-magnézium-bromidból és 4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanonból a fentiekhez hasonló módon. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így 50%-os kitermeléssel kapjuk a terméket, olvadáspontja 179–180 °C.
Elemi összetétel a C₂₄H₃₂N₂O₂ képletre:
számított: C 75,76 H 8,48 N 7,37%,
talált: 75,79 8,65 7,35%.

19. példa

Z-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-metoxi-ciklohexil]-4-benzil-piperazin

1,0 g (2,5 mmol) Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,1 g (2,5 mmol) nátrium-hidridet adunk. A reakcióleget 1 órán át keverjük, majd 5 °C-ra lehűtjük, 0,36 g (2,5 mmol) jódmetánt adunk hozzá, és az elegyet 18 órán át keverjük. Ezután a reakcióleget 25 ml vízzel hígítjuk, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepéroljuk. A maradékot izopropanollal eldörzsölve az oldhatatlan kvaterner melléktermékeket eltávolítjuk. Az izopropanolt vákuumban ledesztiláljuk, a kiindulási anyagot is eltávolítjuk, éterrel eldörzsölve a terméket, és az éteres szűrletet kovasavgaléni kromatografáljuk metanol/metilén-diklorid 1:50 arányú keverékkel elüállva. Így 50 mg (5%) terméket kapunk, olvadáspontja 108–109 °C.

Elemi összetétel a $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,5 H_2O$ képletre:
számított: C 71,91 H 7,97 N 6,71%,
talált: 71,71 7,50 6,62%.

20. példa

**Z-1-(1,4-Benzodioxán-6-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol és
E-1-(1,4-Benzodioxán-6-il)-4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanol**

Ezeket a vegyületeket Grignard-reakcióval állítjuk elő 1,4-benzodioxán-6-il-magnézium-bromidból és 4-[4-benzil-1-piperazinil]-ciklohexanonból a 15. példában leírtakhoz hasonló módon. A nyerterméket dietiléterből kristályosítva kapjuk a Z-izomert 24%-os kitermeléssel, olvadáspontja 178–179 °C.

Elemi összetétel a $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,05 H_2O$ képletre:
számított: C 73,34 H 7,91 N 6,85%,
talált: 73,04 7,91 7,25%.

Az E-izomert a fenti vegyület anyalúgijából izoláljuk kovasavgálen végzett flash kromatográfiával, az eluálást metanol/metilén-diklorid 1:50 arányú keverékével végezve. Az E-izomert 3,4%-os kitermeléssel kapjuk, olvadáspontja 126–128 °C.

Elemi összetétel a $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,05 H_2O$ képletre:
számított: C 73,34 H 7,91 N 6,85%,
talált: 72,90 7,91 7,25%.

21. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

0,24 g (1,5 mmol) 3-metoxi-benzil-klorid, 0,45 g (1,5 mmol) Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanol és feleslegben vett kálium-karbonát keverékét 20 ml acetonitrilben visszafolyató hűtő alkalmazásával 72 órán át melegítjük. Az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük, az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot izopropil-acetátból kristályosítjuk. Így 0,38 g (60,3%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 166–167 °C.

Elemi összetétel a $C_{25}H_{32}N_2O_4$ képletre:
számított: C 70,73 H 7,60 N 6,60%,
talált: 70,58 7,47 6,51%.

22. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-fluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 3-fluor-benzil-kloridból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 74,1%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 159–160 °C.

Elemi összetétel a $C_{24}H_{29}FN_2O_3 \times 0,2 H_2O$ képletre:
számított: C 69,28 H 7,13 N 6,74%,
talált: 68,97 6,96 6,58%.

23. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-fluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-fluor-benzil-kloridból a

21. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 72,5%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 160–161 °C. **Elemi összetétel a $C_{24}H_{29}FN_2O_3$ képletre:**

számított: C 69,88 H 7,09 N 6,62%,
talált: 69,79 7,08 6,62%.

24. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-metil-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-metil-benzil-kloridból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk 82%-os kitermeléssel, az olvadáspont 168–170 °C. **Elemi összetétel a $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,2 H_2O$ képletre:**
számított: C 72,86 H 7,93 N 6,80 H₂O 0,87%,
talált: 73,02 7,91 6,67 0,46%.

25. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-nitro-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-nitro-benzil-kloridból 25. állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 72,7%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 200–201 °C.

Elemi összetétel a $C_{24}H_{29}N_3O_5$ képletre:
számított: C 65,59 H 6,66 N 9,57%,
talált: 65,51 6,69 9,45%.

26. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-(2-tienil-metil)-1-piperazinil]-ciklohexanol

0,6 g (2 mmol) Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanol, 0,22 g (2 mmol) tiofén-2-karboxaldehid és 0,12 g (2 mmol) nátrium-ciano-börhidrid 20 ml etanollal készített oldatát 36 órán át vissza-folyató hűtő alkalmazásával melegítjük. A reakció-oldathoz ezután 5 ml vizet adunk, és az etanolt vákuumban eltávolítjuk. A maradékot metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton száritjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítva békesszínű szilárd terméket kapunk, a kitermelés 0,39 g (48,8%), az olvadáspont 161–163 °C.

Elemi összetétel a $C_{22}H_{28}N_2O_3S$ képletre:
számított: C 65,97 H 7,05 N 6,99%,
talált: 65,94 7,05 6,97%.

27. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

55. Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-klór-benzaldehidból a 26. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 62,5%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 60 174–175 °C.

Elemi összetétel a $C_{24}H_{29}ClN_2O_3$ képlete: számított: C 67,21 H 6,82 N 6,54%, talált: 66,89 6,86 6,51%.

28. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-diklór-benzil]-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet a Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,5-diklór-benzil-kloridból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerterméket izopropil-éterből átkristályosítjuk. Így 65,2%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 158–159 °C. Elemi összetétel a $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_3$ képlete: számított: C 62,20 H 6,09 N 6,05%, talált: 62,26 6,11 5,96%.

29. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,5-difluor-benzil-bromidból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így 46,0% kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 154–156 °C. Elemi összetétel a $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3 \times 0,2 H_2O$ képlete: számított: C 66,40 H 6,60 N 6,45%, talált: 66,39 6,50 6,46%.

30. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,3-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,3-difluor-benzil-bromidból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így 88,5% kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 159–160 °C. Elemi összetétel a $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3 \times 0,1 H_2O$ képlete: számított: C 66,68 H 6,58 N 6,48%, talált: 66,46 6,51 6,28%.

31. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[3,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 3,5-difluor-benzil-bromidból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így 38,6%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 160–161 °C. Elemi összetétel a $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3 \times 0,1 H_2O$ képlete: számított: C 66,68 H 6,58 N 6,48%, talált: 66,46 6,51 6,23%.

32. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-jód-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet a Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-jód-benzil-bromidból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerterméket izopropil-

acetából átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk 67,3% kitermeléssel, az olvadáspont 168–171 °C.

Elemi összetétel a $C_{24}H_{29}JN_2O_3$ képlete: számított: C 55,40 H 5,62 N 5,38%, talált: 55,76 5,55 5,37%.

33. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[1,3-benzo-dioxo-5-il]-metil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

- 10 Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,3-metilén-dioxi-benzil-kloridból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítva 83,3%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 163–164 °C.

15 Elemi összetétel a $C_{25}H_{30}N_2O_5$ képlete: számított: C 68,47 H 6,90 N 6,39%, talált: 68,20 6,85 6,29%.

34. példa

Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

- 20 Ezt a vegyületet Z-1-(4-fluor-fenil)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 3-metoxi-benzil-kloridból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így 62,5%-os kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 162–163 °C.

25 Elemi összetétel a $C_{24}H_{31}N_2O_2 \times 0,2 H_2O$ képlete: számított: C 71,68 H 7,87 N 6,97%, talált: 71,57 7,82 6,91%.

35. példa

Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

- 30 Ezt a vegyületet Z-1-(4-fluor-fenil)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-klór-benzil-kloridból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így 80,2% kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 164–165 °C.

35 Elemi összetétel a $C_{23}H_{28}ClFN_2O$ képlete: számított: C 68,56 H 7,00 N 6,95%, talált: 68,28 6,92 6,86%.

36. példa

Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

- 40 Ezt a vegyületet Z-1-(4-fluor-fenil)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2,5-difluor-benzil-bromidból állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így 84,3% kitermeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 149–151 °C. Elemi összetétel a $C_{23}H_{27}F_3N_2O \times 0,5 H_2O$ képlete: számított: C 66,81 H 6,83 N 6,78%, talált: 66,46 6,50 6,64%.

55

37. példa

Z-1-[4-Trifluor-metil]-fenil]-4-[4-[2-klór-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

- 60 Ezt a vegyületet Z-1-[4-(trifluor-metil)-fenil]-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-klór-benzil-kloridból

állítjuk elő a 21. példa szerint. A nyerterméket izopropil-éterből átkristályosítjuk, így békesszinű, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 45,2%, az olvadáspont 161–162 °C.

Elemi összetétel a $C_{24}H_{28}ClF_3N_2O$ képletre:
számított: C 63,64 H 6,23 N 6,19%,
talált: 63,26 6,27 6,20%.

38. példa

Z-1-[4-(4-Trifluor-metil)-fenil]-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet 4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és (3-metoxi-benzil)-piperazinból állítjuk elő az 5. példa analógiájára. A nyerterméket izopropil-éterből átkristályosítjuk, így 46,4% kitermeléssel békesszinű, szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 131–132 °C.

Elemi összetétel a $C_{25}H_{31}F_3N_2O_3 \times 0,45 H_2O$ képletre:
számított: C 65,75 H 7,04 N 6,13%,
talált: 65,45 6,58 6,66%.

39. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-fluor-5-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és (2-fluor-5-metoxi-benzil)-piperazinból az 5. példa analógiájára állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-éterből átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 16,4%, az olvadáspont 136–137 °C.

Elemi összetétel a $C_{25}H_{31}FN_2O_4$ képletre:
számított: C 67,85 H 7,06 N 6,33%,
talált: 67,41 6,91 6,36%.

40. példa

Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[2-fluor-5-metoxi-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és (2-fluor-5-metoxi-benzil)-piperazinból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 21,1%, az olvadáspont 159–161 °C.

Elemi összetétel a $C_{24}H_{30}F_2N_2O_2$ képletre:
számított: C 69,21 H 7,26 N 6,73%,
talált: 69,52 7,41 6,81%.

41. példa

Z-1-(1,4-Benzodioxán-6-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet 4-(1,4-benzodioxan-6-il)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 5,0%, az olvadáspont 183–185 °C.

Elemi összetétel a $C_{27}H_{35}NO_4 \times 0,5 H_2O$ képletre:
számított: C 72,61 H 8,13 N 3,14%,
talált: 72,33 7,94 3,02%.

5 42. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanonból titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinból állítjuk elő az 5. példa szerint. A nyerterméket izopropil-acetából átkristályosítjuk, így fehér, szilárd terméket kapunk, a kitermelés 4,9%, az olvadáspont 164–165 °C.

Elemi összetétel a $C_{26}H_{33}NO_4$ képletre:
számított: C 73,73 H 7,85 N 3,31%,
talált: 73,45 7,88 3,20%.

39. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és 4-(2,5-difluor-benzil)-piperidinból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-éterből átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 38,5%, az olvadáspont 167–168 °C.

Elemi összetétel a $C_{25}H_{29}F_2NO_3$ képletre:
számított: C 69,91 H 6,81 N 3,26%,
talált: 69,82 6,71 3,24%.

30

44. példa

Z-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperidin

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinból állítjuk elő az 5. példa szerint. A nyerterméket hexánból átkristályosítva fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 78%, az olvadáspont 89–90 °C.

Elemi összetétel a $C_{27}H_{35}NO_4$ képletre:
számított: C 74,11 H 8,06 N 3,20%,
talált: 73,89 8,00 3,15%.

45. példa

Z-1-[4-(1,4-Benzodioxán-6-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperidin-fumarát

Ezt a vegyületet 4-(1,4-benzodioxán-6-il)-4-metoxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket etil-acetát/metanol keverékben fumarátsóvá alakítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 16,7%, az olvadáspont 165–170 °C.

Elemi összetétel a $C_{28}H_{37}NO_4 \times C_4H_4O_4$ képletre:
számított: C 67,70 H 7,28 N 2,47%,
talált: 67,29 7,10 2,46%.

46. példa

Z-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[2,5-difluor-benzil]-piperidin-fumarát

Ezt a vegyületet 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxiciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és 4-(2,5-difluor-benzil)-piperidinból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket acetonban fumarátsóvá alakítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 38,5%, az olvadáspont 189–190 °C. Elemi összetétel a $C_{26}H_{31}F_2NO_3 \times C_4H_4O_4 \times 0,1 H_2O$ képletre:
számított: C 64,18 H 6,32 N 2,50%,
talált: 63,93 6,27 2,53%.

47. példa

Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-benzil-1-piperidil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és 4-benzil-piperidinból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítva fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 44,4%, az olvadáspont 160–161 °C.
Elemi összetétel a $C_{24}H_{30}FNO \times 0,2 H_2O$ képletre:
számított: C 77,67 H 8,26 N 3,78%,
talált: 77,74 8,13 3,78%.

48. példa

Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[3-metoxi-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és 4-(3-metoxi-benzil)-piperidinból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 12,5%, az olvadáspont 169–170 °C.
Elemi összetétel a $C_{24}H_{32}FNO_2 \times 0,5 H_2O$ képletre:
számított: C 73,86 H 8,18 N 3,45%,
talált: 73,93 7,93 3,44%.

49. példa

Z-1-(4-Fluor-fenil)-4-[4-[2,5-difluor-benzil]-1-piperidil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-ciklohexanonból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és 4-(2,5-difluor-benzil)-piperidinból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-éterből átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 61,5%, az olvadáspont 162–163 °C.
Elemi összetétel a $C_{24}H_{28}F_3NO$ képletre:
számított: C 71,44 H 7,00 N 3,47%,
talált: 71,23 7,12 3,42%.

50. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-[2-bróm-benzil]-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és 2-bróm-benzil-bromidból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 84,5%, az olvadáspont 169–170 °C.
Elemi összetétel a $C_{24}H_{29}BrN_2O_3$ képletre:

számított: C 60,90 H 6,18 N 5,92%,
talált: 61,26 6,25 5,82%.

51. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-(difenil-metil)-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból és klór-difenil-metánból a 21. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 87,8% kitermeléssel fehér, kristályokat kapunk, az olvadáspont 210–211 °C.
Elemi összetétel a $C_{30}H_{34}N_2O_3 \times 0,3 H_2O$ képletre:
számított: C 75,70 H 7,33 N 5,89%,
talált: 75,48 7,26 5,96%.

52. példa

Z-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[4-(1-fenil-ethyl)-1-piperazinil]-ciklohexanol

Ezt a vegyületet Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-piperazinil)-ciklohexanolból, titán(IV)-izopropoxidból, nátrium-bór-hidridból és acetofenonból az 5. példa szerint állítjuk elő. A nyerterméket izopropil-acetátból átkristályosítva fehér, szilárd anyagot kapunk, a kitermelés 90%, az olvadáspont 177–178 °C.
Elemi összetétel a $C_{25}H_{32}N_2O_3 \times 0,3 H_2O$ képletre:
számított: C 72,86 H 7,93 N 6,80%,
talált: 72,74 7,76 6,76%.

53. példa

Z-1-[4-(4-Fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[3-metoxi-benzil]-piperazin

1. művelet
8,0 g (10 mmol) 8-(4-fluor-fenil)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekan-8-ol 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 1,27 g (31,7 mmol) nátrium-hidridet adunk, és az elegyet 16 órán át keverjük, majd 4 órán át visszafolytató hűtő alkalmazásával melegítjük. Ezután az oldatot 25 °C-ra lehűtjük, és 6,75 g (47,6 mmol) jód-metánt adunk hozzá. A reakcióegyet 112 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben szuszpendáljuk, és a keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumokat száritjuk, és vákuumban bepároljuk, így 98,8% kitermeléssel kapjuk a 8-(4-fluor-fenil)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekan-8-ol-metil-étert. Az olvadáspont 52–54 °C.
2. művelet
8-(4-fluor-fenil)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekan-8-ol-metil-éter 200 ml acetonnal készített oldatát 0,1 g p-toluolszulfonsavval 96 órán át keverjük, majd az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk. A keveréket vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízben szuszpendáljuk. Ezt a keveréket éterrel extraháljuk, az éteres extraktumokat száritjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánból kristályosítjuk, így 94% kitermeléssel kapjuk a 4-(4-fluor-fenil)-4-metoxiciklohexanont, amelynek olvadáspontja 57–59 °C.
3. művelet
2,2 g (10 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-ciklohexanon, 2,2 g (10 mmol) fenil-metil-1-piperazin-

karboxilát és 3,7 ml (11 mmol) titán(IV)-izopropoxid keverékét reagáltatjuk, és az 5. példa szerint 0,4 g (10 mmol) nátrium-bór-hidriddel redukáljuk. A nyerterméket kovasavgélen kromatografálva tisztítjuk, az eluálást metanol/metilén-diklorid 1:50 arányú keverékkel végezve. 35,7% kitermeléssel kapjuk a benzil-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-1-piperazin-karboxilátot, amelynek olvadáspontja 68–69 °C.

4. művelet

1,25 g (2,9 mmol) benzil-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-1-piperazin-karboxilát és 0,2 g 10%-os palládium/szén keverékét 50 ml metanolban 2 órán át hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánból kristályosítva 73,8% kitermeléssel kapjuk az 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-piperazint.

5. művelet

0,33 g (1,1 mmol) 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-piperazin és 0,18 g (1,1 mmol) 3-metoxi-benzil-bromid keverékét a 21. példa szerint reagáltatjuk. A nyerterméket hexánból kristályosítva 37,8% kitermeléssel kapjuk a terméket, amelynek olvadáspontja 92–93%.

Elemi összetétel a C₂₄H₃₃FN₂O₂ képlete:

számított: C 72,79 H 8,07 N 6,80%,

talált: 72,73 8,15 6,71%.

54. példa

Z-1-[4-(4-Fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-[2-klór-benzil]-piperazin

0,33 g (1,1 mmol) 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-1-ciklohexil]-piperazin és 0,18 g (1,1 mmol) 2-klór-benzil-klorid keverékét a 21. példa szerint reagáltatjuk. A nyerterméket hexánból kristályosítva kapjuk a terméket, a kitermelés 44,4%, az olvadáspont 66–67 °C.

Elemi összetétel a C₂₄H₃₃OFN₂O képlete:

számított: C 68,25 H 7,31 N 6,64%,

talált: 68,07 7,18 6,50%.

Az 1. táblázat a 15–52. példák szerint előállított vegyületek *in vitro* receptorkötési affinitásait szemlélteti.

1. táblázat

In vitro receptorkötési aktivitások

Példa	SHT _{1A} (nM)	D ₂ (nM)
15	5,4	>1000
16	15,6	2,710
17	20	1,710
18	46,5	1,830
19	14	1,350
20-Z	9,9	15,200
20-E	5,3	–
21	2,15	1,040
22	13,4	–

	Példa	SHT _{1A} (nM)	D ₂ (nM)
5	23	10,1	1,540
	24	4,2	2,550
	25	12,8	7,080
	26	19,1	–
	27	1,85	–
	28	0,6	–
	29	2,6	–
10	30	17,3	–
	31	21,1	–
	32	1,2	–
	33	34,9	–
	34	10,6	–
	35	5,9	–
	36	34,7	–
15	37	25,8	–
	38	35,6	–
	39	0,75	–
	40	3,45	–
	41	2,2	–
	42	4,4	–
	43	4,9	–
20	44	8,2	–
	45	3,4	–
	46	16,2	–
	47	59,8	–
	48	31,9	–
	49	57,6	–
	50	1,2	–
25	51	28,6	–
	52	18,1	–
30			
35			
40			

A 2. táblázat a 15–50. példák szerint előállított vegyületek közül néhánynak az *in vivo* aktivitását szemlélteti, patkányok társas egymásra hatási próbáján.

45

2. táblázat

In vivo hatás

Példa	Patkányok társas egymásra hatási próbája
	Hatókony dózisok (mg/kg)
15	0,01–1
17	0,1–1,0
18	0,1–1,0
19	0,1
20-Z	0,001–0,01
36	0,01–10

2. táblázat (folytatás)

Példa	Patkányok társas egymásra hatási próbája
	Hatékony dózisok (mg/kg)
44	0,001–0,01
49	0,1
50	0,01–0,1

A találmany szerinti vegyületek szelektív antagonisták és parciális agonisták a szerotoninerg 5-HT_{1A} receptoron.

A szerotoninerg pályák kapcsolatosak különböző pszichiátriai rendelleneségekkel, így a szorongással és a pánikbetegségekkel. Ismeretes, hogy az 5-HT_{1A} receptor antagonistái klinikailag hatásosak a szorongás kezelésében [D. P. Taylor, „Serotonin Agents in Anxiety”, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 600, entitled: „The Neuropharmacology of Serotonin”, 545–557, (1990)]. Nyilvánvaló továbbá, hogy az 5-HT_{1A} receptorra ható szerek hasznosak lehetnek a migrén megelőzésében [J. Pascual and J. Berciano, „An Open Trial of Buspirone in Migraine Prophylaxis Preliminary Report”, Clinical Neuropharmacology, 14 (3), 245–250 (1991)]. Így a találmany szerinti vegyületek valószínűleg használhatók bizonyos betegségek, így szorongás, pánikbetegségek, kínzó kényszerképzetes betegségek és depresszió kezelésére, valamint migrén megelőzésére kezelésére.

In vitro meghatároztuk az 5-HT_{1A} receptorhoz való kötés IC₅₀ kísérleti értékeit az (I) általános képletű reprezentatív vegyületekre S. J. Peroutka módszerével [Brain Research 344, 167 (1985)], csupán kisebb módosítások alkalmazva. Úgy gondoljuk, hogy a 100 nM-nál kisebb IC₅₀-értékek mutatják a hatást az 5HT_{1A} receptoron, de az előnyös vegyületek azok, amelyek IC₅₀-értéke kisebb, mint 20 nM.

A társas egymásra hatási próba a szorongás *in vivo* modellje [A. P. Guy and C. R. Gardner, „Pharmacological characterization of a modified social interaction model of anxiety in the rat”, Neuropsychobiology 13, 194–200 (1985)]. A találmany szerinti vegyületek hatásosak a szorongásnak ebben az *in vivo* modelljében, ha a vegyületeket szubkután, 0,1–1,0 mg/kg dózisokban adjuk be. Ez további bizonyíték arra, hogy a találmany szerinti vegyületek szorongás és pánikbetegségek kezelésére alkalmazhatók.

Ismeretes az is, hogy azok a szerek, amelyek a dopaminerg receptorokra hatnak, mozgási rendellenességeket és más, extrapiramidális mellékhatásokat okozhatnak [R. J. Baldessarini, „Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders”, in „Goodman and Gilman’s: The Pharmacologic Basis of Therapeutics”, 8th ed. p. 428, A. G. Goodman, T. W. Rall, A. S. Nies and P. Taylor, Editors, Pergamon Press, Inc., Fairview Park, N. Y. 1990.]. A találmany szerinti vegyületek nem hatnak a dopaminerg receptorokra azokban a dózisokban, amelyeket például szorongás kezelésére haszná-

lunk, így az extrapiramidális mellékhatások kockázata csekély.

In vitro meghatároztuk a D₂ receptorhoz való kötés IC₅₀ kísérleti értékeit az (I) általános képletű reprezentatív vegyületekre Burt, Creese és Snyder módszerével [Molecular Pharmacology 12, 800 (1976); Creese, Burt and Snyder, Science, 196, 326 (1977); és Creese, Burt and Snyder, Science, 192, 481 (1976)]. Úgy gondoljuk, hogy az 1000 nM-nál nagyobb IC₅₀-értékek azt mutatják, hogy a vegyületek a D₂ receptoron hatástalanok, jelezve, hogy az extrapiramidális mellékhatások kockázata csekély. Ezért előnyösek azok a vegyületek, amelyek IC₅₀-értéke nagyobb, mint 1000 nM.

Ésszerű változtatások, amelyek a szakembernek feltöltenek, a találmany tárgytól való eltérés nélkül elvégezhetők.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 20 1. Eljárás az (I) általános képletű piperazinil- vagy piperidil-ciklohexanol-származékok – a képletben R₁ jelentése hidrogénatom,
- R₂ jelentése halogénatom, trifluor-metil- vagy 25 1–4 szénatomos alkoxicscport, vagy R₁ és R₂ együtt egy (a) általános képletű hidat képezznek, amelyben n értéke 1, 2 vagy 3,
- R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- 30 R₄ jelentése hidrogénatom, fenil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- Y jelentése nitrogénatom vagy –CH– csoport,
- Ar jelentése 5 vagy 6 tagú heteroaromás csoport, amely heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmaz,
- 35 fenilcsoport, vagy (II) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, amelyben X_p jelentése hidrogén- vagy halogénatom,
- X_q jelentése halogénatom, trifluor-metil-, nitro-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicscport, vagy
- 40 X_p és X_q együtt egy (a) általános képletű hidat képezz,
- amelyben n értéke 1, 2 vagy 3 –,
- gyógyszerészetielfogadható sóik és sztereoizomerjeik előállítására, azzal jellemezve, hogy
- a olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₃ hidrogénatom és a többi szubsztituens a tárgyi körben megadott, egy (IIa) általános képletű vegyületet – a képletben R₄, Y és Ar jelenlése a tárgyi körben megadott – egy Ar'–X általános képletű vegyülettel – a képletben Ar' jelentése R₁, R₂-szubsztituált fenilcsoport, amelyben R₁ és R₂ a tárgyi körben megadott, és X –MgBr csoport vagy litiumatom – reagáltatunk, vagy
- 55 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₃ 1–4 szénatomos alkilcsoport és a többi szubsztituens a tárgyi körben megadott – egy (IIe) általános képletű vegyületet – a képletben Ar', Ar, Y és R₄ a fenti jelentésük – egy R₃–X' általános képletű alkilezőszerrel – a képletben R₃ 1–4 szénato-

mos alkilcsoport és X' egy reakcióképes csoport, előnyösen halogénatom vagy szulfonil-oxi-csoport – bázis jelenlétében reagáltatunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Y nitrogénatom, R₃ hidrogénatom és a többi szubsztituens a tárgyi körben megadott, egy (IId) általános képletű vegyületet – a képletben Ar' a fenti jelentésű – Ar–CH(R₄)X' általános képletű vegyülettel – a képletben Ar, R₄ és X' a fenti jelentésűek – bázis jelenlétében alkilezünk, vagy Ar–C(R₄)O általános képletű aldehiddel vagy ketonnal – Ar és R₄ a fenti jelentésűek – reduktívan alkilezünk, vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₃ hidrogénatom és a többi szubsztituens a tárgyi körben megadott, egy (IIb) általános képletű 4-hidroxi-ciklohexanon – a képletben Ar' a fenti jelentésű – egy (IV) általános képletű vegyülettel – a képletben Y, R₄ és Ar a fenti jelentésűek – reduktív körülmenyek között reagáltatunk,

és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerészeti elfogadható sójává átalakítjuk és/vagy az egyes sztereoizomereket elválasztjuk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

2. Eljárás az (I) általános képletű piperazinil- vagy piperidil-ciklohexanol-származékok – a képletben R₁ jelentése hidrogénatom,

R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkoxicscsoport, vagy R₁ és R₂ együtt egy (a) általános képletű hidat képeznek, amelyben n értéke 1, 2 vagy 3,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom, fenil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése nitrogénatom vagy –CH– csoport, Ar jelentése 5 vagy 6 tagú heteroaromás csoport, amely heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, fenilcsoport, vagy (II) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, amelyben

X_p jelentése hidrogén- vagy halogénatom, X_q' jelentése halogénatom, trifluor-metil-, nitro-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicscsoport, vagy

X_p és X_q' együtt egy (a) általános képletű hidat képez,

amelyben n értéke 1, 2 vagy 3 –,

gyógyszerészetielfogadhatósóik és sztereoizomerjeik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₃ hidrogénatom és a többi jelkép a tárgyi körben megadott, egy (IIa) általános képletű vegyületet – a képletben R₄, Y és Ar jelentése a tárgyi körben megadott – egy Ar'-X általános képletű Grignard-vegyülettel – a képletben Ar' jelentése R₁, R₂ szubsztituált fenilcsoport, amelyben R₁ és R₂ a tárgyi körben megadott, és X–MgBr csoport vagy litiumatom – reagáltatunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₃ 1–4 szénatomos alkilcsoport és a többi jelkép a tárgyi körben megadott – egy (IIe) általános képletű vegyületet – a képletben Ar', Ar, Y és

R₄ a fenti jelentésűek – egy R₃-X' általános képletű alkilezőszerrel – a képletben R₃ 1–4 szénatomos alkilcsoport és X' egy reakcióképes csoport, előnyösen halogénatom vagy szulfonil-oxi-csoport – bázis jelenlétében reagáltatunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Y nitrogénatom, R₃ hidrogénatom stb. jelkép a tárgyi körben megadott, egy (IID) általános képletű vegyületet – a képletben Ar' a fenti jelentésű – Ar–CH(R₄)X' általános képletű vegyülettel – a képletben Ar, R₄ és X' a fenti jelentésűek – bázis jelenlétében alkilezünk vagy Ar–C(R₄)O általános képletű aldehiddel vagy ketonnal – Ar és R₄ a fenti jelentésűek – reduktívan alkilezünk, vagy

10 5 d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₃ hidrogénatom és a többi jelkép a tárgyi körben megadott, egy (IIb) általános képletű 4-hidroxi-ciklohexanon – a képletben Ar' a fenti jelentésű – egy (IV) általános képletű vegyülettel – a képletben Y, R₄ és Ar a fenti jelentésűek – bázis jelenlétében alkilezünk vagy Ar–C(R₄)O általános képletű aldehiddel vagy ketonnal – Ar és R₄ a fenti jelentésűek – reduktívan alkilezünk, vagy

15 10 e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₃ hidrogénatom és a többi jelkép a tárgyi körben megadott, egy (IIb) általános képletű 4-hidroxi-ciklohexanon – a képletben Ar' a fenti jelentésű – egy (IV) általános képletű vegyülettel – a képletben Y, R₄ és Ar a fenti jelentésűek – reduktívan alkilezünk, vagy

20 15 f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₃ hidrogénatom és a többi jelkép a tárgyi körben megadott, egy (IIb) általános képletű 4-hidroxi-ciklohexanon – a képletben Ar' a fenti jelentésű – egy (IV) általános képletű vegyülettel – a képletben Y, R₄ és Ar a fenti jelentésűek – reduktívan alkilezünk, vagy

25 20 g) olyan (I) általános képletű vegyületet gyógyszerészetielfogadhatósójává átalakítjuk és/vagy az egyes sztereoizomereket elválasztjuk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

30 25 h) 3. A 2. igény pont szerinti eljárás Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(4-benzil-1-piperidinil)-ciklohexanol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

35 30 i) 4. A 2. igény pont szerinti eljárás Z-1-(4-metoxifenil)-4-(4-benzil-1-piperidinil)-ciklohexanol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

40 35 j) 5. Az 1. igény pont szerinti eljárás Z-1-(4-fluorfenil)-4-[4-(2,5-difluor-benzil)-1-piperidinil]-ciklohexanol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

45 40 k) 6. A 2. igény pont szerinti eljárás Z-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-ciklohexil]-4-(3-metoxi-benzil)-piperidin előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

50 45 l) 7. Az 1. igény pont szerinti eljárás Z-1-(4-fluorfenil)-4-[4-(2,5-difluor-benzil)-1-piperazinil]-ciklohexanol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

55 50 m) 8. A 2. igény pont szerinti eljárás Z-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(2-fluor-5-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-ciklohexanol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

60 55 n) 9. Az 1. igény pont szerinti eljárás Z-1-(4-fluorfenil)-4-[4-(2-fluor-5-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-ciklohexanol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

10. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y és Ar az 1. igénypontban meghatározott –, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, vagy sztereoisomerjét tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemzve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítményé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1992. 12. 11.)

11. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y és Ar a 2. igénypontban meghatározott –, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, vagy sztereoisomerjét tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemzve*, hogy a 2. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítményé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1991. 12. 13.)

